

Руководство по подготовке досье неисследуемых лекарственных препаратов (НИЛП) для получения разрешения на проведение клинических исследований Евразийский экономический союз

1. ВВЕДЕНИЕ

Для содействия проведению клинических исследований в государствах-членах Евразийского Экономического Союза, в частности, многоцентровых клинических исследований, планирующихся к проведению более, чем в одном государстве-члене ЕАЭС, а также для содействия взаимному признанию данных клинических исследований уполномоченными органами государств-членов ЕАЭС, необходимо установление единых требований по подготовке досье неисследуемых лекарственных препаратов для получения разрешения к проведению клинических исследований.

Целью данного Руководства является определение требований к объему данных по неисследуемым лекарственным препаратам, предоставляемых в досье лекарственного препарата к заявке на получение разрешения к проведению клинических исследований в государствах-членах ЕАЭС.

Разработчики лекарственных препаратов, спонсоры клинических исследований, производители лекарственных средств, экспертные организации и уполномоченные органы государств-членов ЕАЭС должны соблюдать требования настоящего Руководства при планировании, подготовке и проведении клинических исследований.

Настоящее Руководство пересматривается на регулярной основе с учетом опыта его применения в государствах-членах ЕАЭС, а также в случае изменений положений международных норм проведения клинических исследований с внесением необходимых изменений и дополнений не реже 1 раза в 5 лет.

2. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫЕ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. НЕИССЛЕДУЕМЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ (НИЛП)

В Правилах надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза (далее – Правила НКП ЕАЭС) определены следующие определения:

- исследуемый препарат: *"лекарственная форма активного вещества или плацебо, изучаемая или используемая для контроля в клиническом исследовании, в том числе зарегистрированный лекарственный препарат, в случае, если способ его применения отличается от утвержденного, а также при его использовании по новому показанию или для получения дополнительной информации по зарегистрированной форме (так в оригинале)."*;
- препарат сравнения: *"исследуемый или зарегистрированный лекарственный препарат (т.е. активный контроль) либо плацебо, используемое как контроль в клиническом исследовании"*.

Согласно этим определениям, зарегистрированные лекарственные препараты являются ИЛП, если они применяются как испытуемый препарат, референтный препарат или препарат сравнения в клиническом исследовании, при условии соблюдения требований, приведенных в определениях.

3. НЕИССЛЕДУЕМЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ (НИЛП)

3.1. Понятие о НИЛП

НИЛП – это лекарственные препараты, к которым не применимо определение "исследуемый лекарственный препарат".

Например, в некоторых протоколах клинических исследований требуется применять определенные лекарственные препараты сочетанно или в качестве неотложной терапии с целью профилактики, диагностики или лечения и/или для обеспечения адекватного медицинского ухода испытуемым. Такие средства также допускается применять в соответствии с протоколом клинического исследования, для того чтобы вызвать физиологическую реакцию. Перечень видов НИЛП с соответствующими примерами приведен в Приложении 1.

Лекарственные препараты, которые не зарегистрированы в государствах-членах ЕАЭС, но изготовлены в соответствии с общепринятыми правилами в аптеке по рецепту врача для отдельно взятого пациента или по требованию организаций здравоохранения, также могут относиться к НИЛП.

Таким образом, НИЛП – это вспомогательный лекарственный препарат, используемый при проведении клинического исследования в соответствии с протоколом, но не в качестве исследуемого лекарственного средства.

3.2. Требования к неисследуемым лекарственным препаратам

Для обеспечения безопасности испытуемых, участвующих в клиническом исследовании, в соответствии с Правилами НКП ЕАЭС, необходимо обеспечивать качество и безопасность лекарственных препаратов и субстанций, применяемых в исследовании.

В клиническом исследовании в качестве НИЛП могут использоваться только зарегистрированные лекарственные препараты.

Зарегистрированный НИЛП - лекарственный препарат, зарегистрированный в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения ЕАЭС или зарегистрированный в любом из государств-членов ЕАЭС, в которых планируется проводить клиническое исследование, в соответствии с национальным законодательством, независимо от изменений в маркировке лекарственного препарата, используемого в качестве вспомогательного лекарственного препарата.

Если НИЛП не зарегистрирован в ЕАЭС, то требуется, чтобы вспомогательный лекарственный препарат производился в соответствии с Правилами Надлежащей производственной практики лекарственных средств ЕАЭС (или не ниже) для обеспечения безопасности пациентов, и спонсор должен гарантировать, что НИЛП будет иметь надлежащее качество для целей проведения клинического исследования, в том числе с учетом источника сырья для производства НИЛП и переупаковки.

Допускается применение незарегистрированного НИЛП в клинических исследованиях, в случаях, когда зарегистрированный НИЛП не доступен в ЕАЭС, или спонсор, имея достаточные основания, не в состоянии использовать зарегистрированный НИЛП. При этом в протоколе клинического исследования должно быть указано обоснование использования незарегистрированного НИЛП.

Для соблюдения требований Правил НКП ЕАЭС по обеспечению защиты испытуемых, участвующих в исследованиях, для НИЛП должен обеспечиваться такой же уровень качества и безопасности, что и для ИЛП при их применении в клинических исследованиях. Данное условие выполняется посредством применения к НИЛП таких же требований, как к ИЛП, в частности,

требований надлежащей производственной практики для лекарственных препаратов, предназначенных для клинических исследований.

Если вспомогательное лекарственное средство не зарегистрировано, или в отношении зарегистрированного вспомогательного лекарственного средства было проведено изменение, не предусмотренное регистрационным удостоверением, производство такого лекарственного препарата должно осуществляться в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики ЕАЭС (или не ниже), в целях обеспечения надлежащего качества данного лекарственного препарата.

Спонсор несет ответственность за реализацию системы, обеспечивающей проведение клинического исследования и сбор данных в соответствии с Правилами НКП ЕАЭС. Для соответствия требованиям Правил НКП ЕАЭС, клиническое исследование должно проводиться согласно протоколу, а вся информация по клиническому исследованию должна документироваться, использоваться и храниться таким образом, чтобы ее можно было точно предоставлять, интерпретировать и верифицировать. В этом контексте, должна обеспечиваться отслеживаемость лекарственных препаратов, позволяющая установить «движение» и применение НИЛП с учетом цели клинического исследования и безопасности участвующих в нем испытуемых. Это должно включать в себя, как минимум, процедуру документирования того, какие пациенты получают НИЛП во время клинического исследования с оценкой соблюдения режима лечения, при необходимости.

НИЛП могут предоставляться спонсором или исследовательским центром.

3.3. Требования к документации в досье заявки

Как правило, требования к регистрационному досье ИЛП, такие же, что и к НИЛП.

Однако существуют возможности упрощенной формы требований к документации ("упрощенное досье") в зависимости от объема информации о НИЛП. В Приложении 2 приведены упрощенные требования к документации.

Требования к языку, на котором должна предоставляться документация в досье, определяются национальным законодательством государства-члена ЕАЭС, в которое подаются документы для проведения клинического исследования.

Для каждого документа количество данных может быть различным. Для каждого отдельного случая применяется риск-обоснованный подход для определения вида и количества требуемых данных. Необходимо использовать существующие механизмы добровольного сотрудничества между регуляторными органами государств-членов ЕАЭС для обеспечения гармонизированного применения риск-обоснованного подхода в каждом отдельном случае.

3.4. Нежелательные реакции, связанные с НИЛП

Сообщения о безопасности, связанные с применением НИЛП, представляются в уполномоченные органы (экспертные организации) государств-членов ЕАЭС в соответствии с приложением 3 Правил НКП ЕАЭС (Порядок предоставления информации по безопасности в ходе клинических исследований) и национальным законодательством государств-членов.

Приложение 1 – Категории НИЛП

Настоящий раздел представляет собой руководство по некоторым категориям лекарственных препаратов, которые обычно применяются в клинических исследованиях в качестве НИЛП.

(1) Средства неотложной терапии

Описание:

Средства неотложной терапии – это препараты, указанные в протоколе клинического исследования как средства, которые могут применяться у пациентов в случаях недостаточной эффективности или чрезмерной активности ИЛП, , что, вероятно, может представлять собой опасность для пациента или вызвать неотложные состояния.

Средства неотложной терапии позволяют пациентам получать эффективное лечение, например, в плацебо-контролируемых клинических исследованиях, в которых стандартное лечение доступно, или в исследованиях типа доза-эффект, когда более низкие дозы могут быть неэффективными. Средства неотложной терапии в протоколах клинических исследований иногда называют "средствами спасения". Обычно такие НИЛП зарегистрированы в государствах-членах ЕАЭС, и используются в соответствии с зарегистрированными показаниями к применению.

Примеры:

Неэффективное лечение – в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании (по определению будут три параллельные группы) проводилась оценка анальгезирующей активности и безопасности внутривенного ацетаминофена в сравнении с его пролекарством (парацетамолом) и плацебо у пациентов с болью легкой или средней степени тяжести, после ортопедической хирургической операции. Пациентам разрешалась "неотложная терапия" в виде контролируемого самостоятельного внутривенного введения морфина для купирования боли.

Ожидаемые нежелательные реакции – в III фазе клинического исследования проводилась оценка эффективности нового противоопухолевого ИЛП. Все пациенты получали кортикостероиды/антигистаминные препараты с целью минимизации развития ожидаемых нежелательных реакций.

Ожидаемые неотложные состояния–клиническое исследование, в котором новый биотехнологический препарат впервые применялся у человека. Протокол клинического исследования требовал наличия соответствующих лекарственных препаратов, которые могут потребоваться для лечения анафилактического шока.

(2) Провокационные средства

Описание:

Провокационные средства обычно назначаются испытуемым, участвующим в клинических исследованиях, для того, чтобы вызвать физиологическую реакцию, которая необходима до начала оценки фармакологического действия ИЛП. В качестве провокационных средств могут применяться незарегистрированные препараты, при условии наличия длительного опыта клинического применения.

Примеры:

Кожная инъекционная проба – Кожные инъекционные пробы могут применяться для выявления испытуемых с аллергическими реакциями на определенные аллергены. На основании экстрактов

аллергенов, таких как пыльца, лошадиная пыль, шерсть/перхоть животных и продукты питания, изготавливаются разведенные растворы. При выполнении кожной инъекционной пробы каплю каждого раствора наносят на кожу испытуемого и укалывают ее иглой. Если у человека аллергия на одно или несколько веществ, то у него развивается характерная кожная реакция. Эта проба используется как часть критериев включения испытуемых в клиническое исследование нового лекарственного препарата с целью контролирования и профилактики симптомов аллергических реакций.

Артериальное давление – проведение открытого теста чувствительности реакции со стороны артериального давления на пероральный тирамин (новый ингибитор MAO) после лечения ИЛП у здоровых добровольцев.

(3) Лекарственные препараты, применяемые для оценки конечных точек/результатов в клиническом исследовании

Описание:

Этот вид НИЛП назначается испытуемым в качестве инструмента для оценки соответствующих конечных точек/результатов клинического исследования; такие препараты не являются объектом клинического исследования или применяются в качестве контроля в клиническом исследовании.

Примеры:

Функции органов – радиофармацевтические препараты применяются у испытуемых в клиническом исследовании для определения функции определенного органа до и после того приема ИЛП, с целью определения действия на этот орган как первичной конечной точки клинического исследования.

Функция артериальных стенок – ацетилхолин вводится непосредственно в коронарную артерию для оценки дисфункции коронарного эндотелия. Такой тест выполняют на исходном уровне – до первого применения ИЛП, и при завершении исследования – по окончании периода лечения.

(4) Одновременно применяемые лекарственные препараты, систематически назначаемые исследуемым пациентам

Описание:

Применение НИЛП не является целью клинического исследования, если НИЛП назначается участникам клинического исследования в соответствии с требованиями протокола клинического исследования, как часть стандартного лечения их состояния, которое не является показанием к применению ИЛП.

Пример:

Уменьшение выраженности симптомов – Испытание неонкологического лекарственного препарата у больных раком, в котором целью клинического исследования является оценка аналгезирующего действия нового опиата. Дизайн исследования может предусматривать испытание нового опиата в сравнении с активным препаратом сравнения для контроля боли у пациентов, получающих одинаковую противоопухолевую терапию в двух группах, независимо от самого клинического исследования.

(5) Фоновая терапия

Описание:

Лекарственные препараты назначаются каждому участнику клинического исследования, независимо от рандомизации по группам, для лечения показания, которое является целью исследования. Фоновая терапия обычно рассматривается как текущее стандартное лечение при определенных показаниях. В таких клинических исследованиях, ИЛП применяется в дополнение к фоновой терапии, и на этом фоне производится оценка безопасности и эффективности ИЛП. Согласно протоколу клинического исследования, может потребоваться проведение сравнения ИЛП плюс фоновая терапия с активным контролем плюс фоновая терапия или ИЛП плюс фоновая терапия с плацебо плюс фоновая терапия.

Время начала стандартного лечения/фоновой терапии может быть различным. Например:

- Испытуемые могут уже получать препарат(ы) стандартного лечения на момент их включения в клиническое исследование, и это лечение может быть одним из критериев включения в исследование; или
- Испытуемые с недавно диагностированным заболеванием, которым могут назначаться препараты стандартного лечения одновременно с назначением им ИЛП.

Характер препарата(ов) фоновой терапии может указываться в протоколе, например, как стандартное лечение, назначаемое в соответствии с местной клинической практикой, и названия активных веществ или лекарственных препаратов могут определяться потребностью пациента или выбором врача.

Препарат(ы) стандартного лечения для определенных показаний (общепризнанные стандарты лечения) или отдельные компоненты стандартного лечения для отдельно взятого медицинского состояния выбираются на основании национальных и международных руководств по лечению.

Примеры:

Разработка нового лекарственного препарата для ВИЧ-инфицированных пациентов, которым необходима профилактика против цитомегаловируса (ЦМВ), показала, что в лечение пациентов, вероятно, необходимо включать препарат(ы) стандартного лечения их первичного заболевания (например, антиретровирусные препараты).

В онкологии пациенты часто получают различные виды комбинированной терапии. Эти комбинации могут полностью состоять из препаратов, разрешенных к применению для лечения исследуемого заболевания, но они могут не полностью определяться в протоколе. Например, недавно на стадии разработки нового показания для препарата, применяемого для лечения рака молочной железы у женщин, проводилось сравнение действия этого препарата с результатами наблюдений у пациентов, которые недавно, независимо от клинического исследования, получили, как минимум, четыре цикла неoadъювантной или адъювантной химиотерапии, и у них разрешалось одновременное применение гормональной адъювантной терапии. В этом случае, такой препарат может быть рассмотрен как ИЛП, а препараты, применяемые в неoadъювантной или адъювантной химиотерапии и гормональной терапии – НИЛП.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2 – УПРОЩЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К РЕГИСТРАЦИОННОМУ ДОСЬЕ ДЛЯ НИЛП ("УПРОЩЕННОЕ ДОСЬЕ")

1) "Упрощенное досье" с точки зрения статуса регистрации лекарственного препарата:

	НИЛП является зарегистрированным лекарственным препаратом в ЕАЭС или государстве-члене ЕАЭС	НИЛП является зарегистрированным лекарственным препаратом в стране ИСН, или в стране ЕС, в которой действует Соглашение о взаимном признании ("страна СВП")	НИЛП является зарегистрированным лекарственным препаратом в третьей стране, не являющейся ни страной ИСН, ни страной СВП	НИЛП не зарегистрирован, но его активное вещество содержится в зарегистрированном лекарственном препарате в государстве-члене ЕАЭС	НИЛП не зарегистрирован, но его активное вещество ранее применялось у человека
Обоснование выбора НИЛП с точки зрения "каскадного порядка" выбора*	X, если есть РУ в ЕАЭС или в одном из государств-членов ЕАЭС	X	X	X	
Копия ОХЛП ^{i, ii}	X	X			
Доказательство наличия регуляторного статуса ЛП в стране, в которой имеется регистрация	X, если есть РУ в другом Государстве-члене ⁱⁱⁱ	X	X		
Обоснование безопасного и эффективного применения ^{iv}	X	X	X	X	X ^v
Данные по качеству					
Документы по качеству и производству в соответствии с Руководством ЕАЭС-vi			X	X	X ^{vii}
Соответствие требованиям GMP					
		X	X	X	X

Лицензия на производство					
<u>Сертификат соответствия требованиям GMP для производственной площадки, выданный уполномоченным органом (УО) страны-производителя</u>		X	X	X	X
Результаты сокращенной программы испытаний (например, идентификации/подлинности), выполненной с использованием аналитических испытаний или подходящего метода по заключению уполномоченного лица производителя		X	X	X	X
Информация по переупаковке или перемаркировке, и список мест, участвующих в этой деятельности, в случае если данная деятельность осуществляется не производителем. В этом случае, предоставляются приемлемые доказательства соответствия ^{ix} требованиям GMP для переупаковки или перемаркировки, либо обоснование их отсутствия	X	X	X	X	X

* Каскадный порядок выбора НИЛП: 1) Настоятельно рекомендуется, применять в качестве НИЛП лекарственный препарат, зарегистрированный в ЕАЭС или в одном государстве-члене ЕАЭС. 2) При невозможности выполнения пункта 1 выбирается НИЛП, зарегистрированный в одной из стран ИСН или третьей стране, имеющей соглашение о взаимном признании со странами ЕС. 3) При невозможности выполнения пункта 2 выбирается НИЛП, зарегистрированный в третьей стране. 4) При невозможности выполнения пункта 3 выбирается НИЛП, не имеющий регистрации в какой-либо стране.

2) Другие возможности применения требований упрощенного досье:

а) НИЛП определяется в протоколе, но не указывается конкретный препарат (используется любой НИЛП, который зарегистрирован в соответствующем государстве-члене ЕАЭС)

В этой ситуации, подлежащий использованию лекарственный препарат зарегистрирован в соответствующем государстве-члене ЕАЭС, но в протоколе не указывается его торговое название.

Эта информация должна включаться в сопроводительное письмо. Применяемый лекарственный препарат необходимо идентифицировать посредством указания общей информации о нем, такой как МНН. Никакой дополнительной информации не требуется.

б) НИЛП не зарегистрирован, но он применялся как ИЛП или НИЛП в предыдущих клинических исследованиях, проводившихся в соответствующем государстве-члене ЕАЭС этим же спонсором или другим спонсором, и в его отношении имеется письмо о доступе к данным от такого спонсора

Требуется, чтобы упрощенное досье содержало следующую информацию:

- Номер предыдущего исследования в национальном реестре клинических исследований (при наличии) или номер разрешения, выданного уполномоченным органом государства-члена ЕАЭС;
- Подтверждение того, что популяция пациентов в исследовании соответствует популяции ранее разрешенного клинического исследования, или предоставление обоснований любых различий;
- Подтверждение того, что доза/экспозиция не будет превышать те, которые были в ранее разрешенном клиническом исследовании, или предоставление обоснований любых различий;
- Обоснование безопасного применения лекарственного препарата в клиническом исследовании, включая любую потенциальную возможность взаимодействия между НИЛП и ИЛП, подлежащими к применению в исследовании;
- Подтверждение того, что в предыдущем клиническом исследовании не возникало проблем, связанных с безопасностью или качеством;
- Подтверждение того, что НИЛП производится и контролируется (включая состав, место производства, контроль качества и спецификации) в соответствии с условиями ранее разрешенного к проведению клинического исследования – с учетом, как начального варианта досье, так и любых внесенных в него последующих изменений.

ⁱ Если при проведении международного исследования существуют различия в ОХЛП между различными государствами-членами ЕАЭС, то необходимо выбрать вариант ОХЛП, который лучше всего подходит для обеспечения безопасности пациентов.

ⁱⁱ Или ОХЛП в другом государстве, не входящего в ЕАЭС.

ⁱⁱⁱ Не требуется, если НИЛП применяется в качестве провокационного средства или средства для оценки конечных точек.

^{iv} Включая аспекты любого потенциального взаимодействия между НИЛП и ИЛП, применяемыми в исследовании.

^v Включая следующее:

- рациональное обоснование эффективного и безопасного применения в исследовании, включая информацию о степени предыдущего воздействия на человеческий организм, включая любое потенциальное взаимодействие между НИЛП и ИЛП, применяемое в исследовании;
- в случае, когда клинических данных недостаточно для подтверждения безопасности, необходимо представить доказательства, что доступные данные по доклиническим исследованиям безопасности могут обосновывать применение ИЛП в предлагаемом исследовании;

- объяснение предыдущего применения активного вещества у человека.

^{vi} " Руководства ЕАЭС по требованиям к документации по химическому и фармацевтическому качеству для исследуемых лекарственных средств, применяемых в клинических исследованиях; для биологических лекарственных средств: Глава 14. Требования к документации по управлению качеством биологических препаратов, исследуемых в клинических исследованиях Правил ЕАЭС проведения исследований биологических лекарственных средств на территории Евразийского экономического союза.

^{vii} Если не могут быть представлены исчерпывающие данные по производству, то заявители должны показать, что НИЛП подходит для предполагаемого применения посредством предоставления информации об источнике (происхождении) НИЛП и обоснования, что этот источник гарантирует качество НИЛП, и лекарственный препарат подходит для предполагаемого применения.

^{viii} Необходимо уделить внимание специальной квалификации некоторых видов лекарственных препаратов, таких как радиофармацевтические препараты.

^{ix} Для мест/центров, находящихся на территории ЕАЭС: лицензия на производство; для мест/центров не находящихся на территории ЕАЭС: сертификация соответствия требованиям GMP, предоставленная уполномоченным лицом или другим лицом, имеющим надлежащий опыт работы.